

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 06 502.4

Anmeldetag: 17. Februar 2003

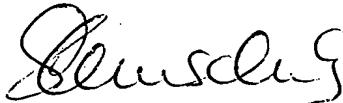
Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Substituierte 3-(Benzoylureido)-thiophenderivate,
Verfahren zu deren Herstellung und deren Ver-
wendung

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag


Stanschus

Beschreibung

5 Substituierte 3-(Benzoylureido)-thiophenderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

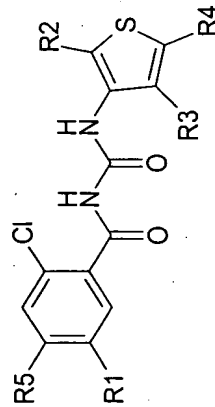
Die Erfindung betrifft substituierte 3-(Benzoylureido)-thiophenderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 In EP 0 300 972 sind Benzoylureido-Thiophene mit pestizider, speziell insektizider und akarizider Wirkung beschrieben.

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Mellitus möglich ist. Die Verbindungen sollten dazu insbesondere eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,

20



worin bedeuten

25 R5 F, Cl oder Br;

R1 H, F, Cl, Br;

R2 H, F, Cl, Br, (C₀-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₀-C₆)-Alkyl, CO-

(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, oder den Rest A;

5 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

10 R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-COOAlkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-A, Thienyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

15 A ein heterozyklischer Rest;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

R5 F, Cl oder Br;

25 R1 H, F, Cl, Br;

R2 H, F, Cl, Br, (C₀-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, oder den Rest A;

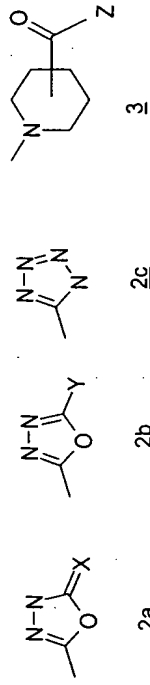
30 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-COOAlkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinring und der Piperazinring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a, 2b, 2c oder 3;

10



X O oder NH;

Y OH oder NH₂;

15

Z OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

R5 F, Cl oder Br;

25

R1 H, F;

R2 H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, oder den Rest A;

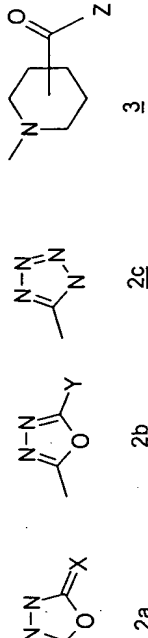
30

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F oder Cl substituiert sein kann;

5 R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-COOAlkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinring und der Piperazinring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

10

A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a, 2b oder 2c;



X O oder NH;

15

Y OH oder NH₂;

Z OH;

20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

25 R5 F;

R1 F;

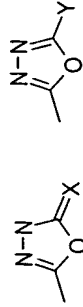
R2 COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, oder den Rest A;

30

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F substituiert sein kann;

5 R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-COOAlkyl, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinylring und der Piperazinylring bis zu zweifach mit F oder (C₁-C₆)-Alkyl, substituiert sein kann;

10 A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a oder 2b;



X O oder NH;

15 Y OH oder NH₂;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

25 Die Alkylreste in den Substituenten R2, R3 und R4, können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel A, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

30 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit

gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

15 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

20 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

25 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle

polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

Die hier verwendeten Begriffe "Heterocyclischer Ring" bzw. "Heterocyclischer Rest" beziehen sich auf Heteroarylreste und Heterocycloalkylreste, die sich aus 3 bis 10 gliedrigen Kohlenstoffringen ableiten, in denen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sind.

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclischer Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothienophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolinizyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Indazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl,

Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthyenyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten.

Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder

eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

10 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenigstens die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch drapierte Formulierungen und drapierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

20 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der

Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

10 Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

15 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenigstens die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

25 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

30 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder

Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

5

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

15

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

25

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

30

Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquaside, Pamaquaside, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implipitape, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

5

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558),

10

NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-[4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl]-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B.

1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-

15

amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-

Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-

(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)),

20

CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-

ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. [2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl]-essigsäure

25

Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO

00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz

(WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen

30

(6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoindolin-2-

carbonsäuretertiärbylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee,

Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia.

Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, Drugs of the

Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

10

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

15

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J, et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,

20

ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients

GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht. Die Kombination

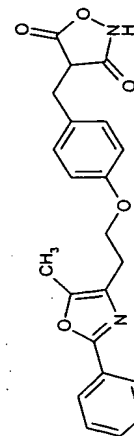
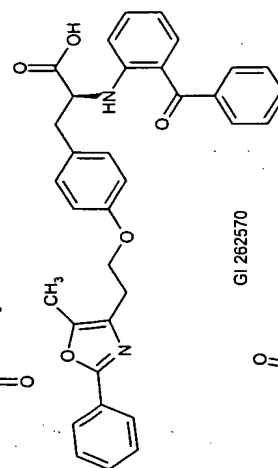
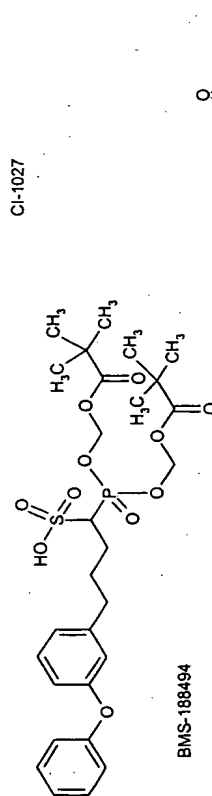
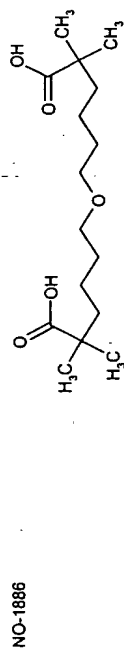
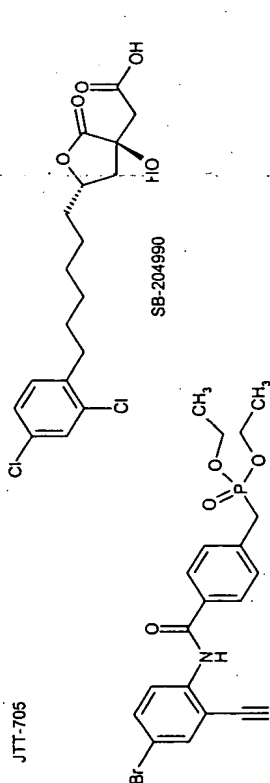
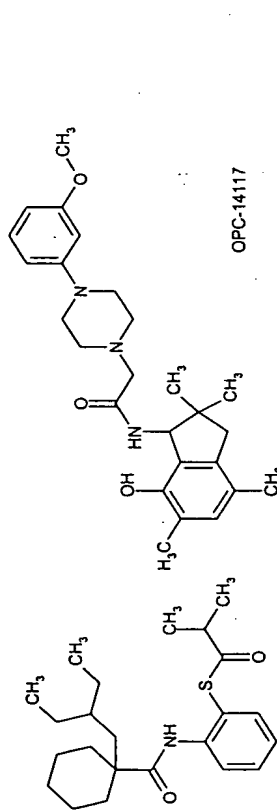
mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von

25

Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

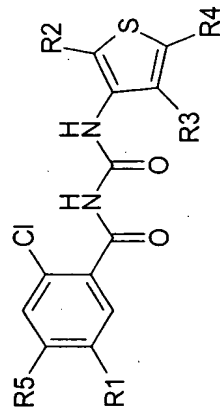
30



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

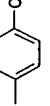

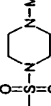

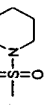
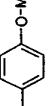
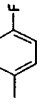
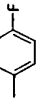




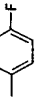

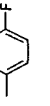
Analog wurden die Verbindungen der folgenden Beispiele hergestellt:

5



I

Bsp.	R5	R1	R2	R3	R4	Fp.
1d	F	F		H	H	236,1
2c	F	F		H	H	Harz
3b	F	F	COOH	H		227,7
4d	F	F		H		219,9
5	F	F	COOMe	H	H	
6	F	F	CONH ₂	H	H	
7	F	F	COOMe	H	SO ₂ Me	
8	F	F	COOMe	H		
9	F	F	COOMe	Me	H	
10	F	F	H	COOMe	H	
11	F	F	NO ₂	H	H	
12	F	F	COOH	SO ₂ Ph	H	193,5
13	F	F	COOH	SO ₂ iPr	H	164,8
14	F	F	COOMe	H	Ph	208,6

15	F	F	COMe	H	Ph	204,8
16	F	F	CONH ₂	H	tert. Butyl	>300
17	F	F	CONH ₂	H	Ph	>300
18	F	F	CONH ₂	H		>300
19	F	F		H		225,3
20	F	F		H		188,1
21	F	F	COOH	H	Ph	226,5
22	F	F	CONH ₂	H	3-Thienyl	>300(Zers.)
23	F	F	CONH ₂	H	2-Thienyl	>250(Zers.)
24	F	F	CONH ₂	H		>300
25	F	F	-CN	H		>200(Zers)
26	F	F	COMe	H	H	180(Zers.)
27	F	F	CONH ₂	H		237,2
28	F	F	H		H	
29	F	F	H	COOMe	COOMe	
30	F	F	H	Ph	H	
31	F	F	H		H	
32	F	F	H	Me	H	
33	F	H		H	H	219,8
34	F	F	H	H	Phenyl	178,7
35	F	F	COOH	H	H	214,8
36c	F	F		H		206,2
37	F	H		H		217,8

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

5. Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GPa) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.

Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiothreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μg Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μM mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μl dieser Lösung wurden 10 μl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/ml Glykogen, sowie 10 μl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μg Protein/ml) und 20 μl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep;11:230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 μl

einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben.

5. Lösung
- Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfsbstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsbstanz zu bestimmen.

10 Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	IC-50 (µM)
1d	0,03
2c	0,45
3b	0,01
4d	0,11
6	0,70
15	0,17
17	0,03
21	0,01
23	0,05
24	0,04
30	1,40
33	0,08

- 15 Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

- 20 Experimenteller Teil:

Beispiel 1:

a) 3-(tert.Butoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäure-hydrazid

Zur Lösung von 1,3 g 3-(tert.Butoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäure-methylester in 10 ml Ethanol werden 0,4 g Hydrazinhydrat gegeben und die Mischung 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Entfernen der flüchtigen Anteile im Vakuum bei 40°C wurde das verbleibende Öl durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid: Methanol = 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 740 mg Fp.: 146,5°C

- 10 b) [2-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-carbamnsäure-tert-butyl-ester

Zur Lösung von 240 mg 3-(tert.Butoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäure-hydrazid in 5 ml THF werden 4 ml einer 20%igen toluolischen Phosgenlösung getropft und die Mischung bei RT gerührt. Nach 1 Stunde wird mit 10 ml Wasser versetzt und nach kurzem Digerieren mit Essigester extrahiert. Nach dm Trocknen der Essigesterphase mit Natriumsulfat wird im Vakuum eingeeengt und der verbleibende Rückstand ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Ausbeute: 120 mg Fp.: 180°C

c) 5-(3-Amino-thiophen-2-yl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-hydrochlorid

- 20 Die Mischung bestehend aus 100 mg [2-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester und 5 ml einer 4 molaren HCl-Lösung in Dioxan wird eine Stunde gerührt. Danach werden die flüchtigen Anteil im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit 5ml tert.Butylnylether verrührt und das Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 60 mg Fp.: 211°C

d) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-harnstoff

- 30 5-(3-Amino-thiophen-2-yl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-hydrochlorid (30 mg) wird in 3 ml Acetonitril vorgelegt. Die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril wird zugefügt. Nach 3 Stunden wird der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 50 mg Fp.: 236,1°C

Beispiel 2:

a) 2-(5-Amino-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester

Die Lösung von 192 mg 3-(tert.Butoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäure-hydrazid in 4 ml Acetonitril wird mit 0,17 ml einer 5 molaren Bromcyanlösung in Acetonitril und 60 mg Pottasche versetzt. Die Mischung wird 4 Stunden bei RT gerührt, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird dann säulenchromatografisch (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid; Methanol = 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 90 mg Fp.: Harz

b) 5-(3-Amino-thiophen-2-yl)-[1,3,4]oxdiazol-2-ylamine-hydrochlorid

2-(5-Amino-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester (90 mg) werden in 5 ml 4 molare HCl-Lösung in Dioxan gegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. Nach dem Einengen im Vakuum wird der Rückstand mit tert.Butyl-methylether verrührt und der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 60 mg Fp.: >250° (Zers.)

c) 1-[2-(5-Amino-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-harnstoff

5-(3-Amino-thiophen-2-yl)-[1,3,4]oxdiazol-2-ylamine-hydrochlorid (30 mg) wird in 3 ml Acetonitril vorgelegt. Die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril wird zugefügt und bei RT gerührt. Nach 3 Stunden wird der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 25 mg Fp.: Harz

Beispiel 3:

25 a) 3-Amino-5-(4-fluor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure

Die Mischung bestehend aus 500 mg 3-Amino-5-(4-fluor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure-methylester 160 mg Lithiumhydroxid, 2 ml Wasser, 2 ml THF und 2 ml Methanol wird 3 Tage lang bei RT gerührt. Nach dem Verdünnen mit 15 ml Wasser wird unversetzter Ester durch Ausschütteln mit Essigester entfernt. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH = 5 gestellt, verrührt und über ausgefallene Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 260 mg Fp.: 145,2°C (roh)

b) 3-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-5-(4-fluor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure

3-Amino-5-(4-fluor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure (50 mg) wird in 3 ml Acetonitril vorgelegt. Die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril wird zugefügt und die Mischung bei RT gerührt. Nach 3 Stunden wird der Feststoff abgesaugt nochmals mit Methanol verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 46 mg Fp.: 227,7°C

Beispiel 4:

a) 1-(5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin und 1-(5-Piperidino-4-nitro-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin

Zur Lösung von 2,6 g 5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid in 8 ml NMP werden unter Umrühren und Eiskühlung 1,7 g Piperidin getropft. Es wird noch 30 Minuten bei RT gerührt, mit 30 ml Wasser verdünnt und der sich bildende Niederschlag nach dem Verrühren abgesaugt. Die beiden Produkte werden säulenchromatografisch (Kieselgel, LM: Essigester:nHeptan = 1:1) getrennt.

1-(5-Piperidino-4-nitro-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin: Ausbeute: 1,3g Fp.: 151,3°C

1-(5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin: Ausbeute: 0,85g Fp.: 136,4°C

b) 1-(3-Nitro-5-piperidin-1-sulfonyl-thiophen-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure

Die Mischung aus 310 mg 1-(5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin, 250 mg Piperidin-4-carbonsäure und 3 ml NMP wird 1 h bei 85 °C gerührt, abgekühlt, mit 15 ml Wasser verdünnt und verrührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Isopropanol/Wasser(4:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 310 mg Fp.: 165,8°C

c) 1-[3-Amino-5-(piperidin-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure

Die Lösung von 300 mg 1-(3-Nitro-5-piperidin-1-sulfonyl-thiophen-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure in 20 ml Essigester wird mit 1,0 g Zinn-2-chlorid versetzt und 8 h bei 65 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ml Wasser verrührt, über Cellite abgesaugt und die Essigesterphase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Dieses Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

30 Ausbeute: 320 mg(roh) Fp.: Harz

c) 1-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-5-(piperidin-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[3-Amino-5-(piperidin-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure (0,2g Rohprodukt) wird in 4 ml Acetonitril gelöst, mit der äquimolaren Lösung von 2-Chlor-

4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril versetzt und die Mischung bei RT gerührt.

Nach 3 Stunden wird der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 85 mg Fp.: 219,9°C

5 Beispiel 36:

a) 5-(4-Fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-3-ylamin

Die Mischung bestehend aus 0,65 g 3-Amino-2-cyano-5-(4-fluorphenyl)-thiophen, 7,5 ml Xylol und 0,93 g Trimethylzinnazid wird drei Stunden bei 130-140°C gerührt.

Danach wird die Mischung im Vakuum bei 40°C eingeeengt und der Rückstand mit

Wasser unter Zusatz von 1% Trifluoressigsäure verrührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 0,6 g Fp.: 217,3°C

c) 1-[4-(4-Fluorphenyl)-2-(tetrazol-5-yl)-thiophen-3-yl]-3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-harnstoff

5-(4-Fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-3-ylamin (0,1g) wird in 2 ml

Acetonitril gelöst, mit der äquimolaren Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-

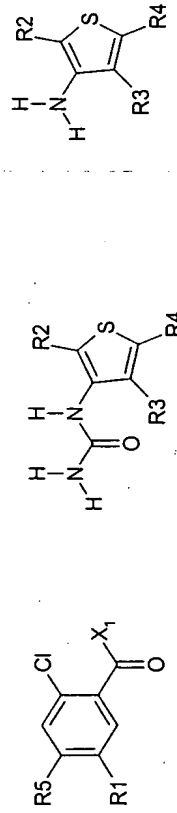
isocyanat in Acetonitril versetzt und die Mischung bei RT gerührt. Nach 3 Stunden

wird der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 73 mg Fp.: 206,2°C

20

Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, dadurch dass Harnstoffe der Formel 5 oder 3-Aminothiophenderivate der Formel 6, mit Benzoesäurederivaten der Formel 4,



4

5

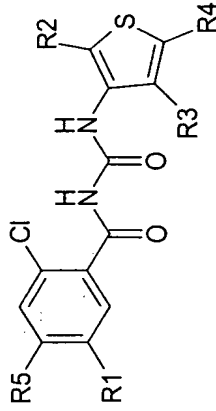
6

25 worin R1 bis R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X1 gleich Cl oder NCO sein kann, mit Säurechloriden oder Anhydriden bzw. Benzo/Isocyanaten, umgesetzt werden.

Patenansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R5 F, Cl oder Br;

R1

H, F, Cl, Br;

15 R2

H, F, Cl, Br, (C₀-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, oder den Rest A;

R3

H, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

20

R4

H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-COOAlkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-A, Thienyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

25

A ein heterozyklischer Rest;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R5 F, Cl oder Br;

10

R1 H, F, Cl, Br;

R2 H, F, Cl, Br, (C₀-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, oder den Rest A;

15

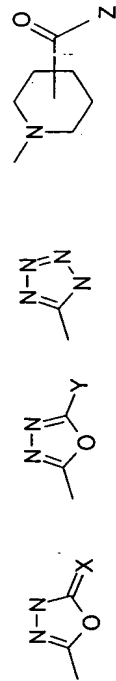
R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

20

R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-COOAlkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinylring und der Piperazinylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

25

A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a, 2b, 2c oder 3;



30

X O oder NH;

Y OH oder NH₂;

Z OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

10

R5 F, Cl oder Br;

R1 H, F;

15

R2 H, F, Cl, Br, (C₀-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, oder den Rest A;

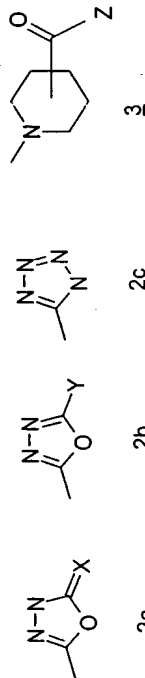
20

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F oder Cl substituiert sein kann;

25

R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-COOAlkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinylring und der Piperazinylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

30 A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a, 2b oder 2c;



X O oder NH;

Y OH oder NH₂;

Z OH;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R₅ F;

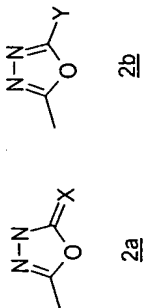
R₁ F;

R₂ COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, oder den Rest A;

R₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₆)-Alkyl-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F substituiert sein kann;

R₄ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-COOAlkyl, SO₂(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Piperidinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinring und der Piperazinring bis zu zweifach mit F oder (C₁-C₆)-Alkyl, substituiert sein kann;

A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a oder 2b;



X O oder NH;

Y OH oder NH₂;

owie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren,

Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten,

PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber,

LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase

Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase Inhibitoren,

Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe,

Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α-Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-

abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-

Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-

Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β3-Agonisten, MSH

(Melanocortin-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-

Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen,

5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone,

Wachstumshormon-freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde

Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

5 8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

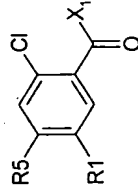
10 10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.

15 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

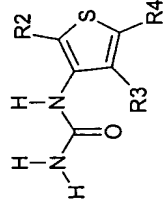
20 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

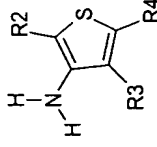
14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet dass Harnstoffe der Formel 5 oder 3-Aminothiophenderivate der Formel 6, mit Benzoesäurederivaten der Formel 4,



4



5



6

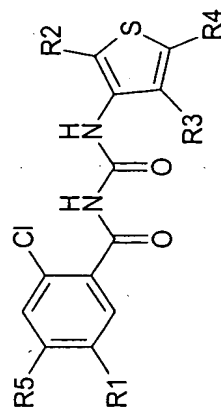
worin R1 bis R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X1 gleich Cl oder NCO sein kann, mit Säurechloriden oder Anhydriden bzw.

5 Benzoylisocyanaten, zu Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

Zusammenfassung

Substituierte 3-(Benzoylureido)-thiophenderivate, Verfahren zu deren Herstellung
5 und deren Verwendung.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I

worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch
verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamenten zur
15 Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2.